



La enfermedad de Alzheimer: Implicaciones de la barrera hematoencefálica

Elvis Cuevas

Neurochemistry Laboratory, Division of Neurotoxicology,
National Center for Toxicological Research/FDA, Jefferson, AR, USA.

Aclaración: la información presentada aquí no es una difusión formal de la información por parte de la FDA y no representa la posición o política de la agencia.

La historia de la EA



Auguste Deter



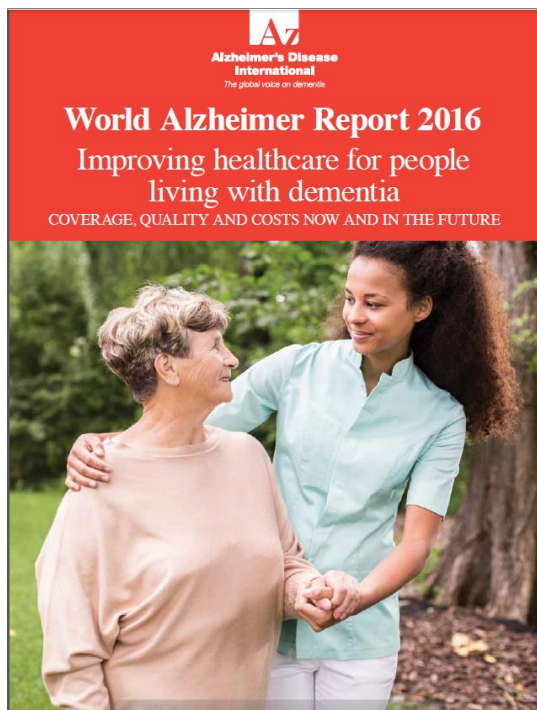
Dr. Alois Alzheimer



Dr. Emil Kraepelin

- En 1901, Auguste D. de 51 años de edad ingresó a un hospital psiquiátrico en Frankfurt, Alemania.
- Después de su muerte, en 1906, Alois Alzheimer, examinó su cerebro y correlacionó esos hallazgos con los síntomas clínicos. Las “placas” y las “marañas”, estas no habían sido descritas anteriormente.
- En 1909, Alzheimer y colaboradores publicaron el caso de Auguste D. y otros 3 casos similares.
- En 1910, el término "enfermedad de Alzheimer" se utilizó formalmente, en el libro de psiquiatría del Dr. Kraepelin.

EA en la actualidad



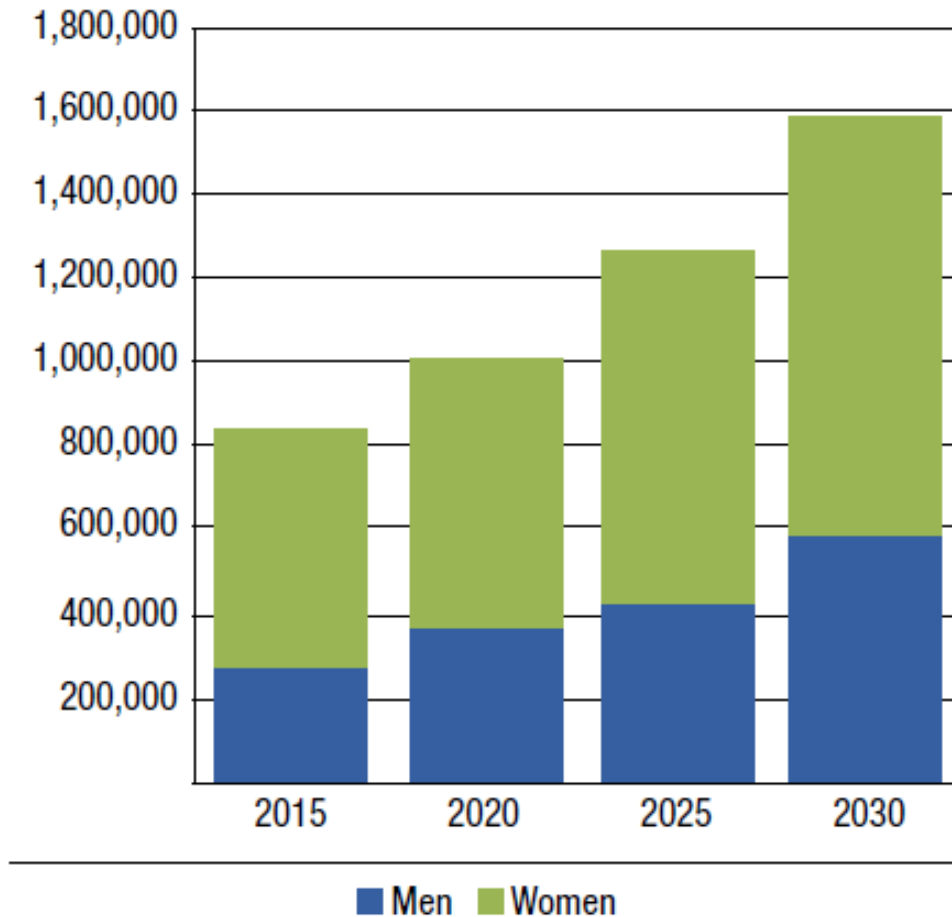
En el 2015, 46.8 millones de personas alrededor del mundo viven con demencia, se considera que para el 2050 incrementará a 131.5 millones.

Se estima un aumento de más del triple de casos de EA para el 2050

El costo global de la demencia en el 2015 fue de 818 mil millones de dls, y esto aumentará en el futuro

La EA y otras demencias es uno de los retos más importantes para la salud pública a nivel internacional

Número estimado de personas con demencia en México



Fuente: world Alzheimer disease report 2015 estimates

Causas de la EA

Familiar



<1 %

Inicio temprano, <60 años

Mutaciones en APP, PS1 y PS2

Esporádica



>98%

Inicio tardío, >65 años

Aumenta el riesgo los portadores del ApoE4

Diagnóstico y tratamiento

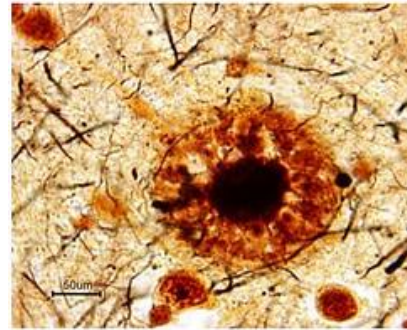
▶ Neuropatológico post-mortem

Cerebro sano

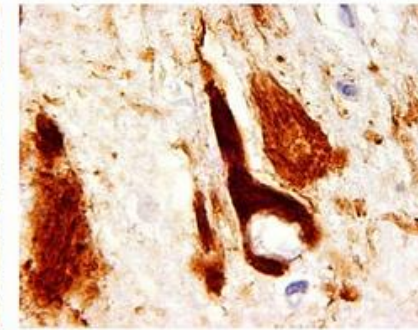
EA severa



PN



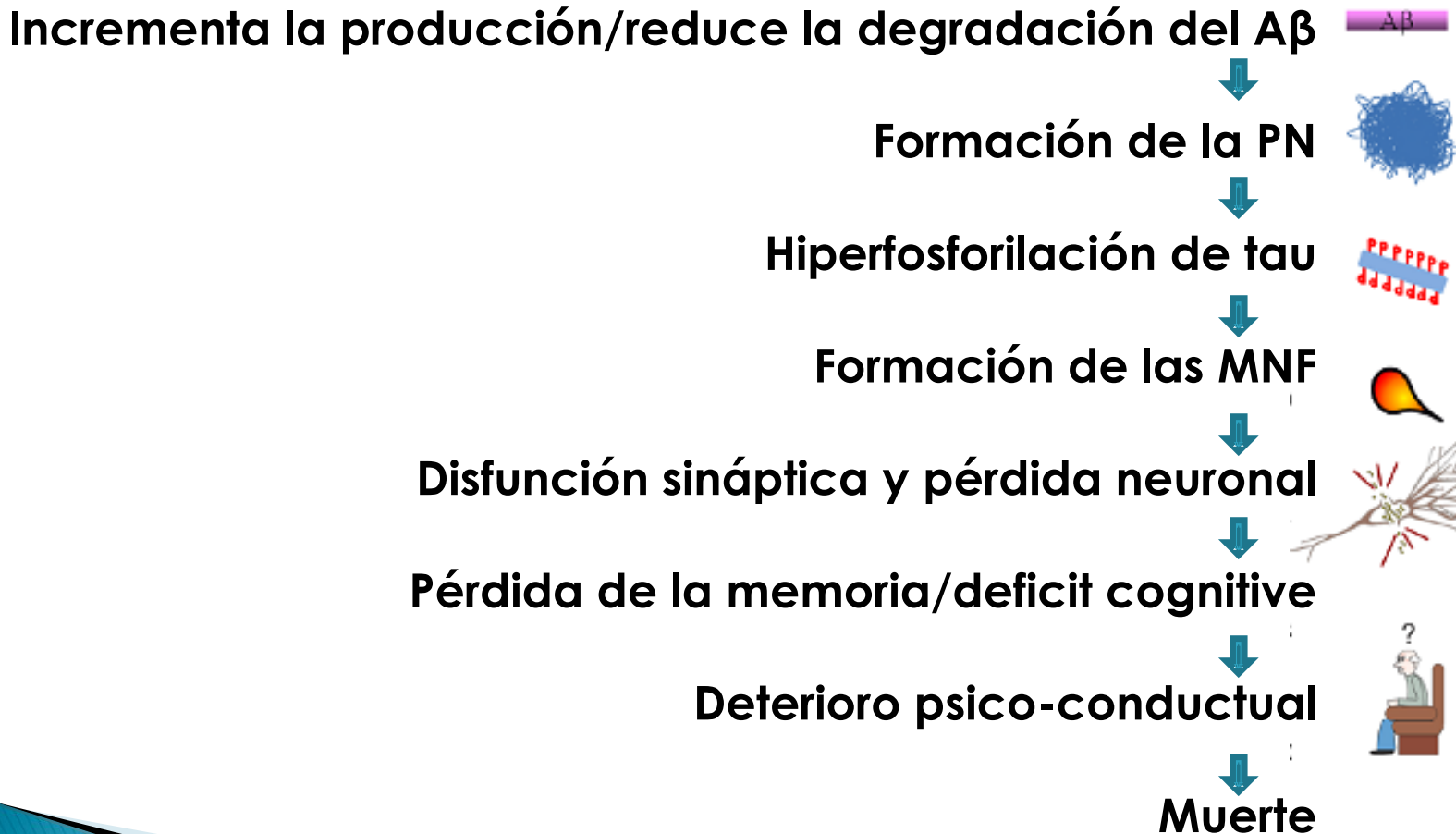
MNF



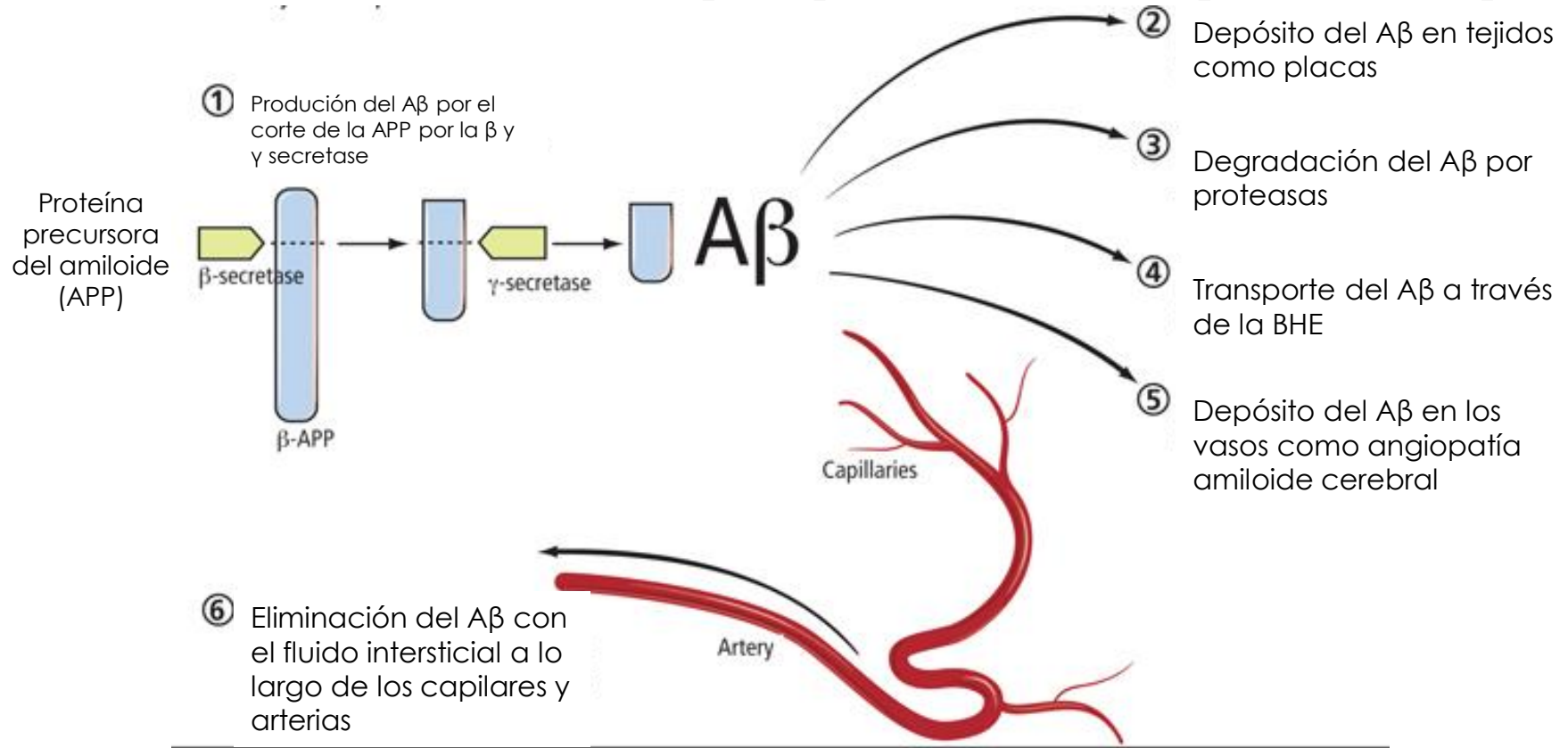
- PN (Placas Neuríticas) – peptide amiloide- β ($A\beta$)
- MNF (Marañas Neurofibrilares) - tau-p

- ▶ Inhibidores de la acetilcolinesterasa
- ▶ Memantina

La hipótesis de la cascada amiloide



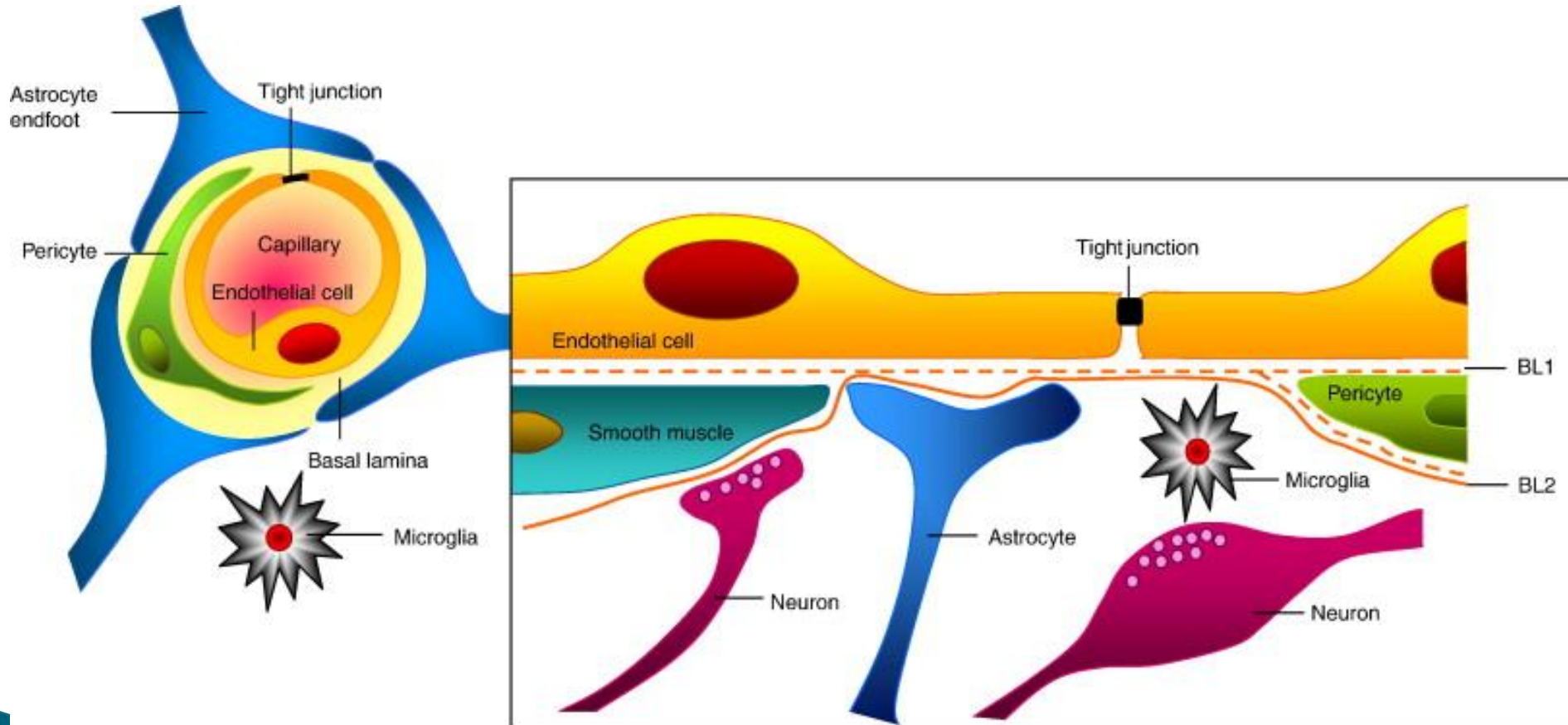
Ciclo de vida del peptide Amyloide- β



DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVIA
1 10 20 30 40

$A\beta$ 25-35
Dominio neurotóxico

La barrera hematoencefalica (BHE)



Posibles causas y consecuencias de la disfunción de la BHE en la EA

Disfunción de la BHE	Upstream causes		Downstream consequences	
Ruptura	Oligomeros A β , tau truncada, inflamación, estrés oxidativo, diabetes, alelo ApoE4, TBI, enfermedad vascular		Fuga de componentes del suero hacia el SNC, neurotoxicidad, activación de la inflamación	
	↓LRP-1	Oligomeros A β , inflamación, estrés oxidativo, diabetes	Acumulación del A β en el CNS	
	↓Pgp	Oligomeros A β , inflamación, TBI	Acumulación del A β en el CNS, transporte alterado de xenobioticos	
Transporte alterado de A β	↑RAGE	Oligomeros A β , diabetes, inflamación, estrés oxidativo,	Acumulación del A β en el CNS, inflamación vascular	
	de glucosa	↓GLUT-1	Oligomeros A β , alelo ApoE4	Privación de energía, disfunción neuronal
Secreciones alteradas de trombina	estrés oxidativo, isquemia		Neurotoxicidad, ruptura de la BHE	
	de VEGF	estrés oxidativo, isquemia	Neurotoxicidad, alteración de la BHE, angiogénesis	

ApoE, Apolipoprotein E; CNS, central nervous system; LRP-1, lipoprotein receptor-related protein-1; Pgp, P-glycoprotein; RAGE, receptor for advanced glycation endproducts; TBI, traumatic brain injury; VEGF, vascular endothelial growth factor



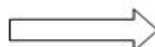
Objetivo

Evaluar la toxicidad del A β 25-35 en células endoteliales de la micro-vasculatura cerebral (CEMVC) de rata.

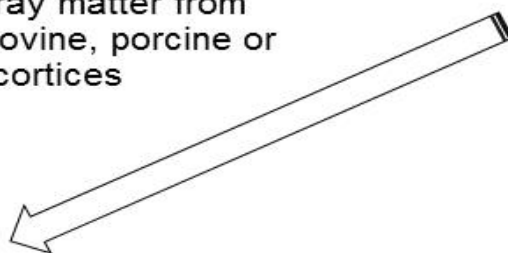
Aislamiento de las CEMVC



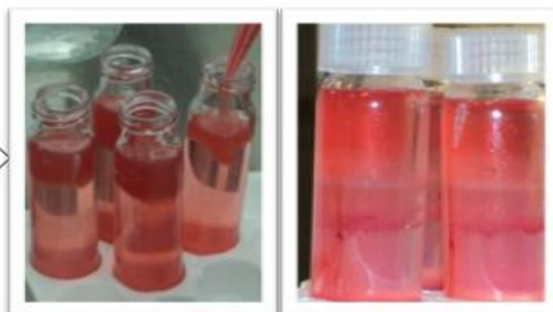
Collection of gray matter from fresh rodent, bovine, porcine or NHP cerebral cortices



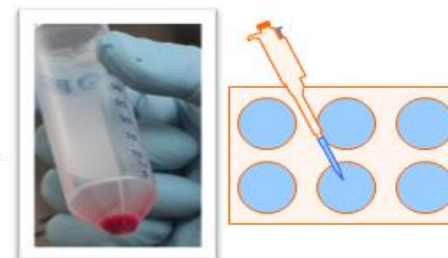
Mechanical and enzymatic (collagenase/dispase) digestion



Dextran separation

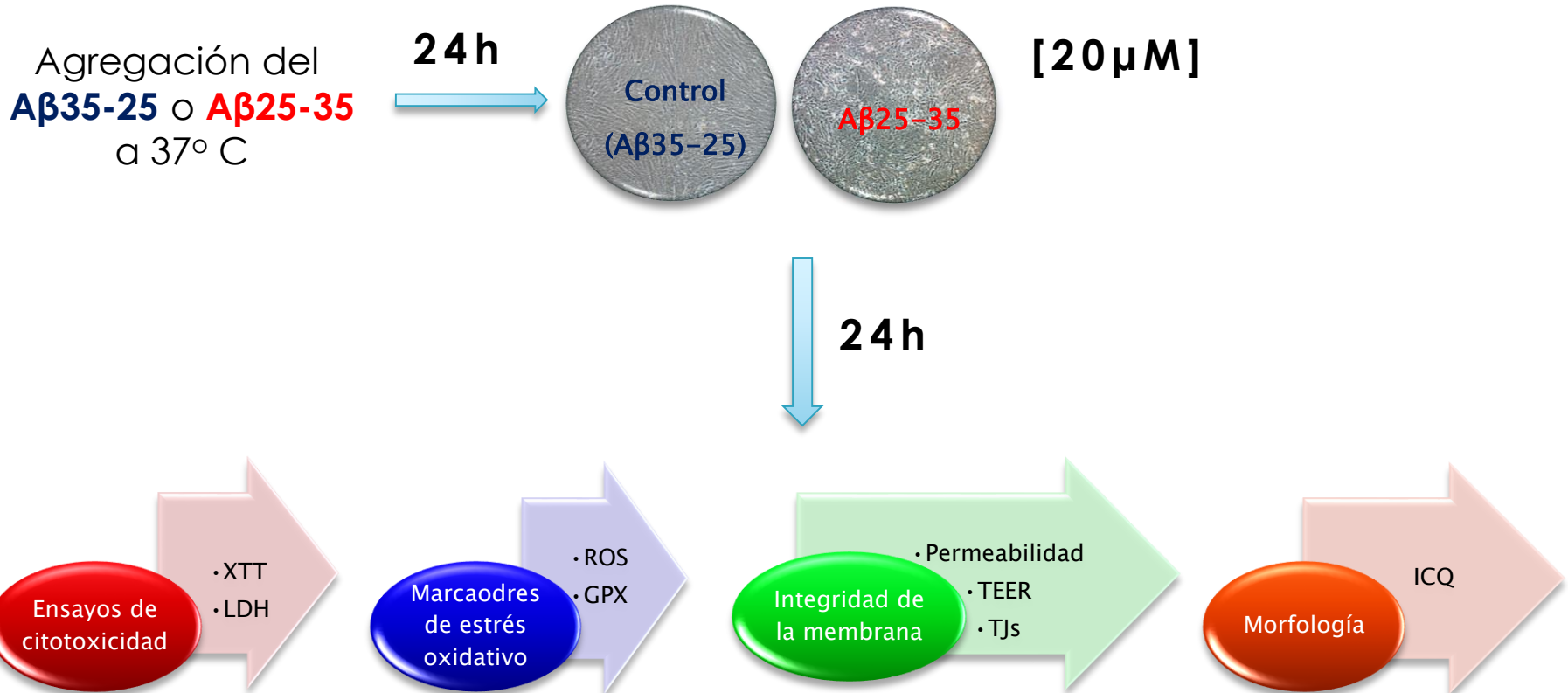


Percoll separation



Seeded on collagen/fibronectin-coated culture plates

Metodología

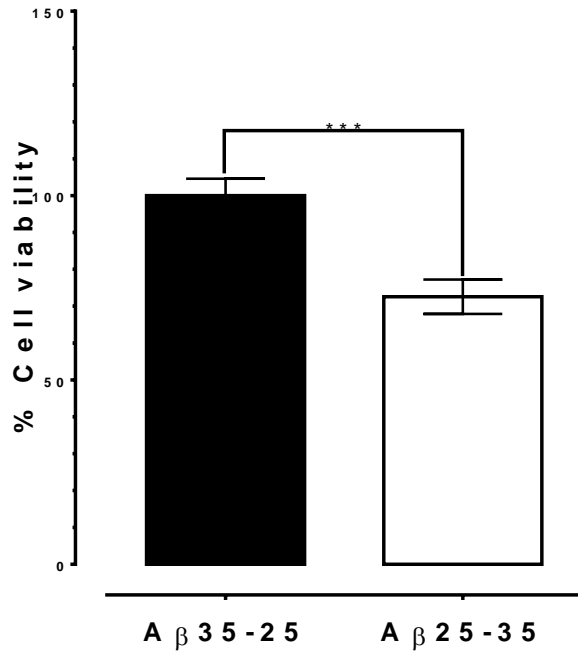




Resultados

Fig. 1. La $A\beta_{25-35}$ produce daño celular

A



B

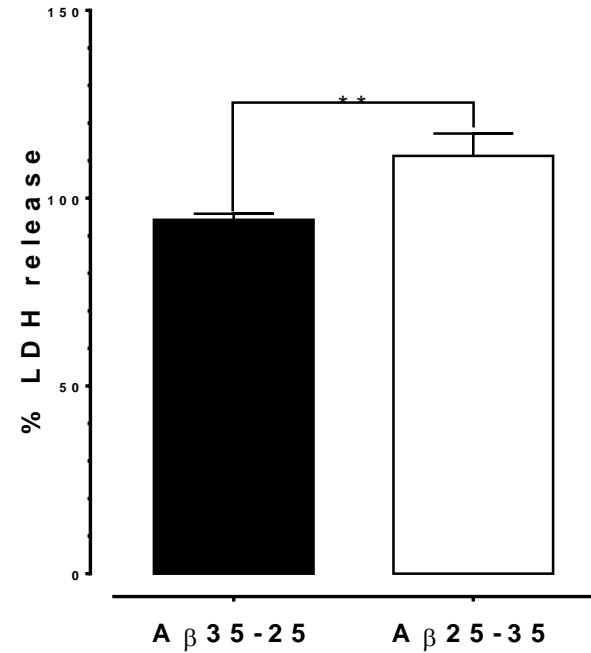
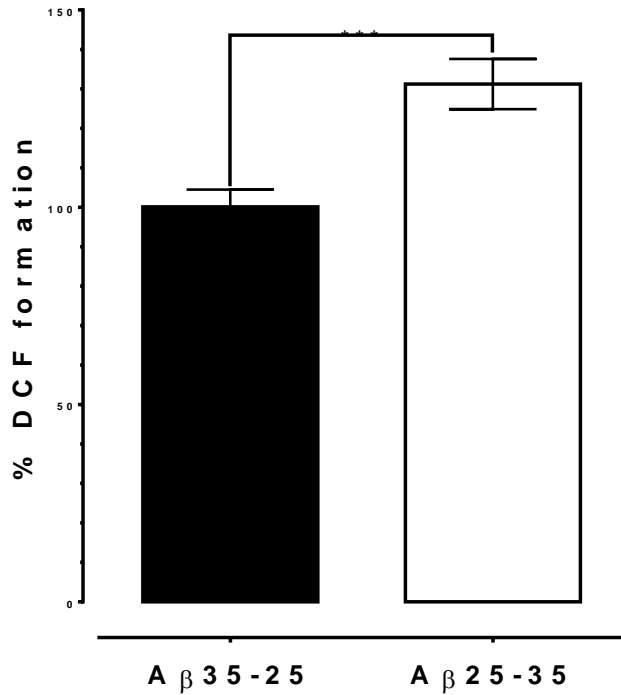


Fig. 2. La A β 25-35 genera estrés oxidativo

A



B

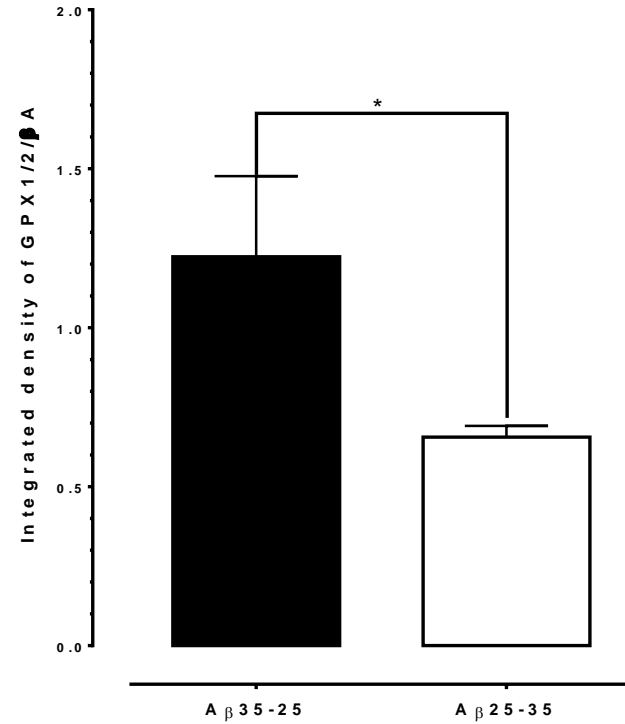
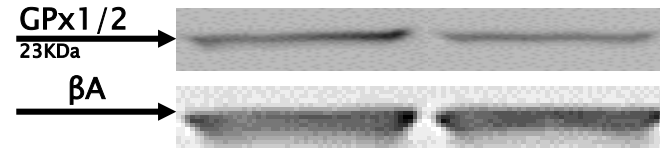


Fig. 3. La Aβ25-35 aumenta la permeabilidad

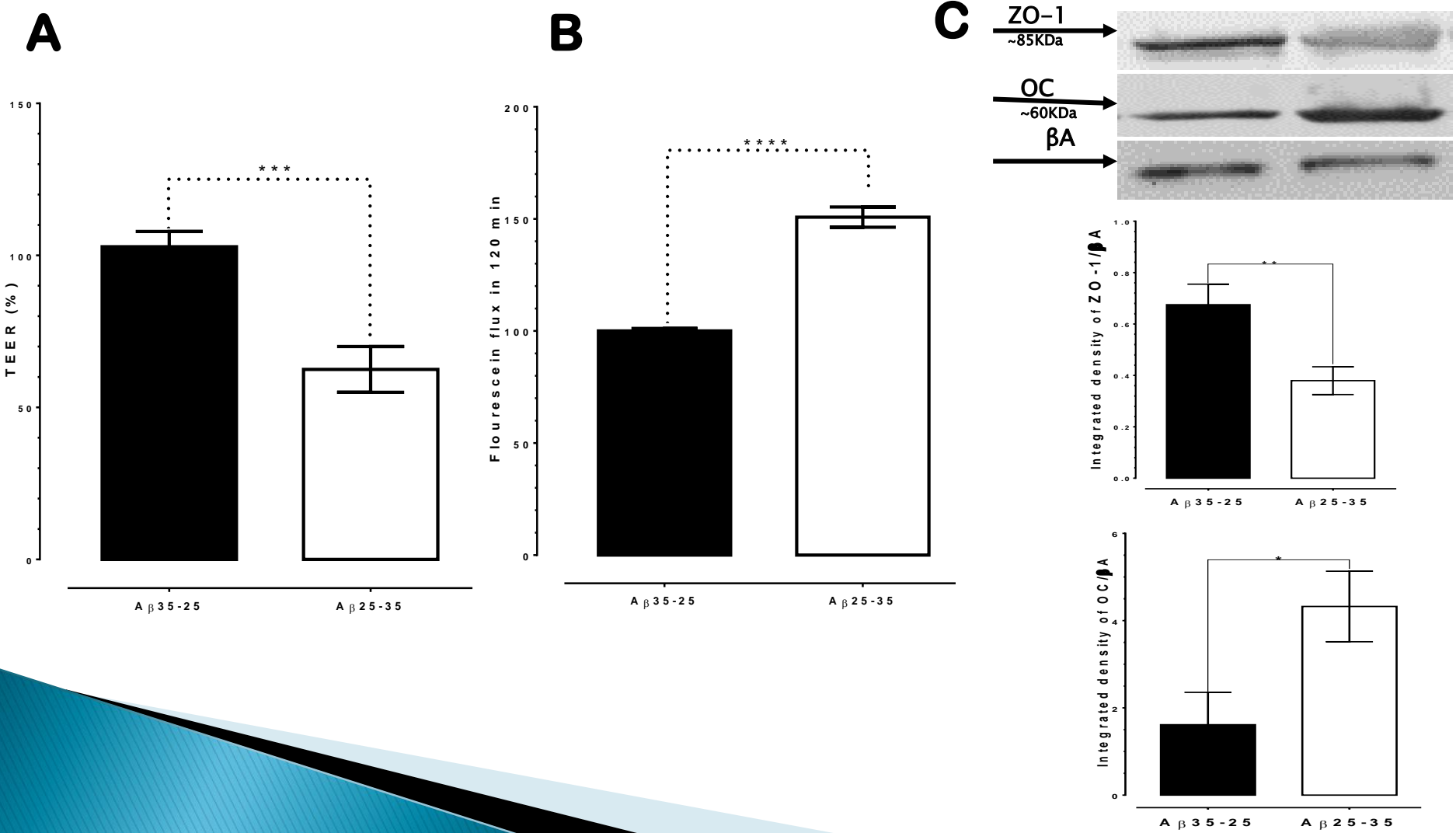
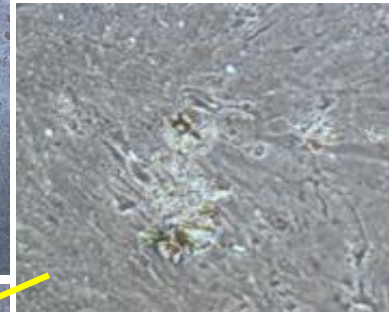


Fig. 4A. La A β 25-35 produce cambios morfológicos

A β 35-25

A β 25-35

4X



10X

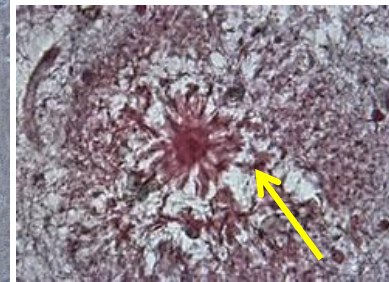
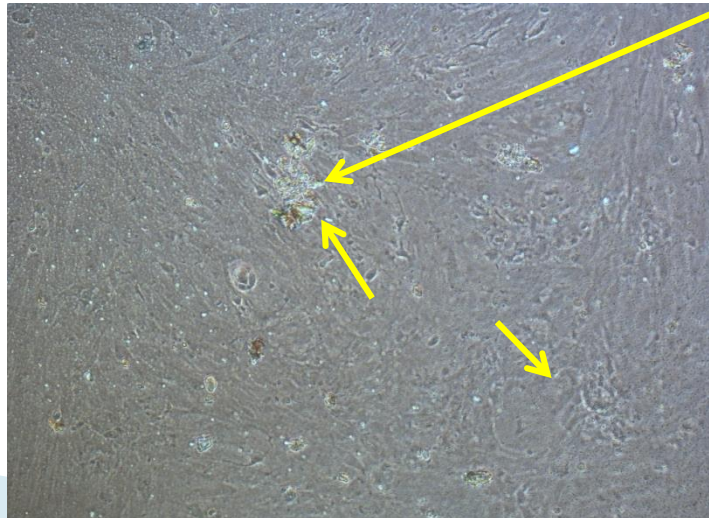
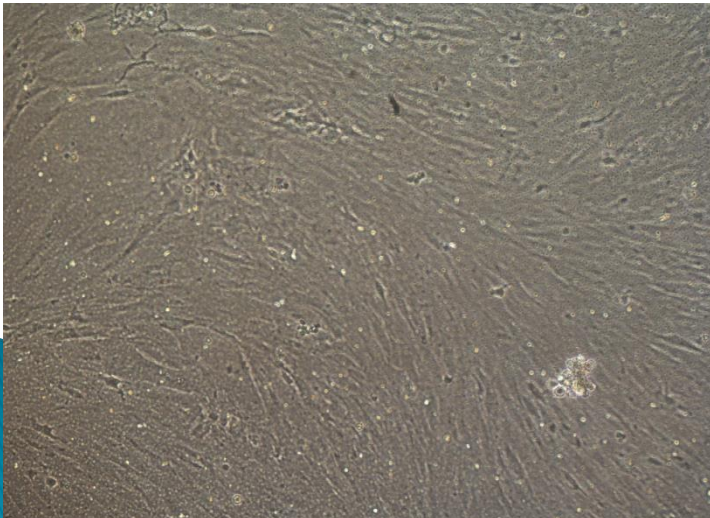


Fig. 4B. La A β 25-35 produce colocación del A β -RAGE

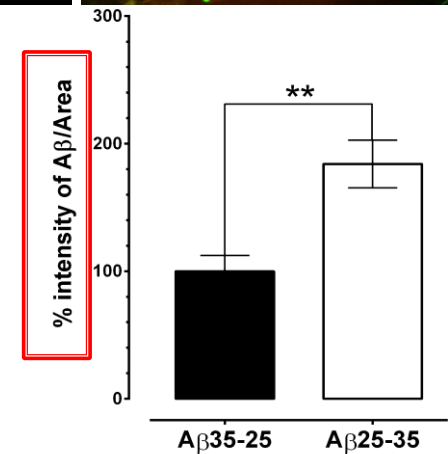
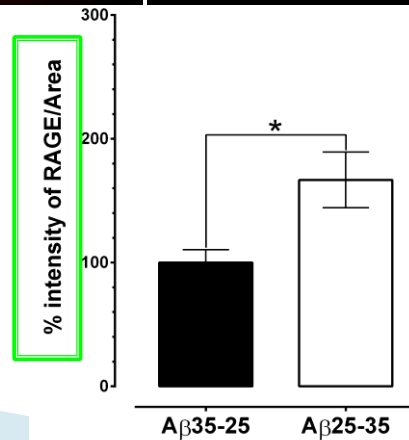
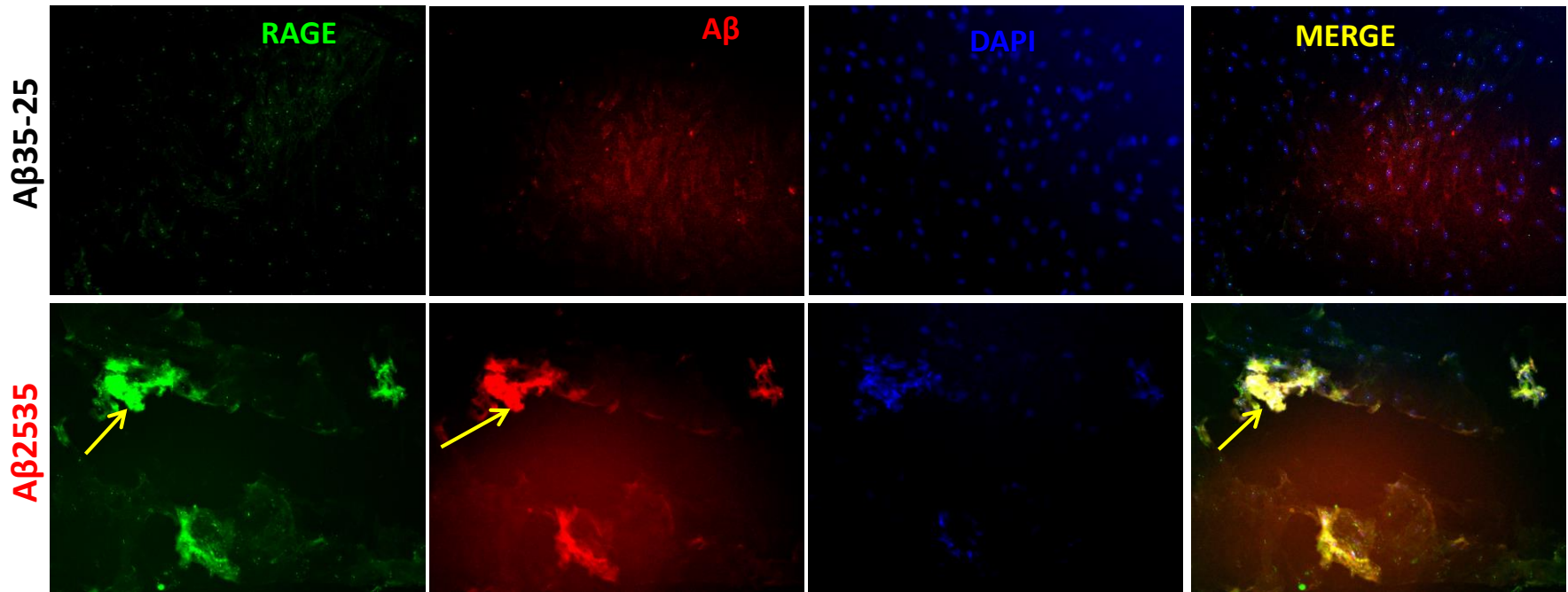
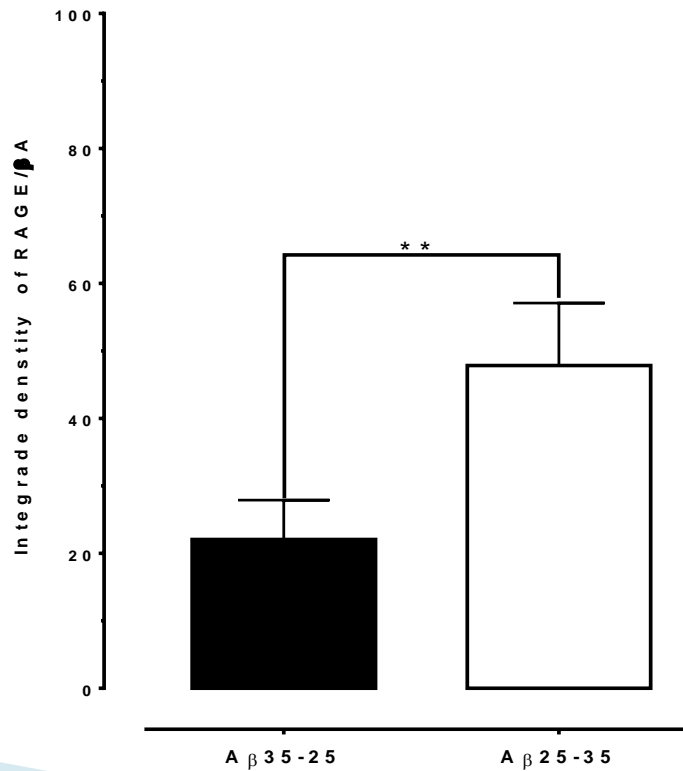


Fig. 4C. La A β 25-35 aumenta RAGE



Resumen

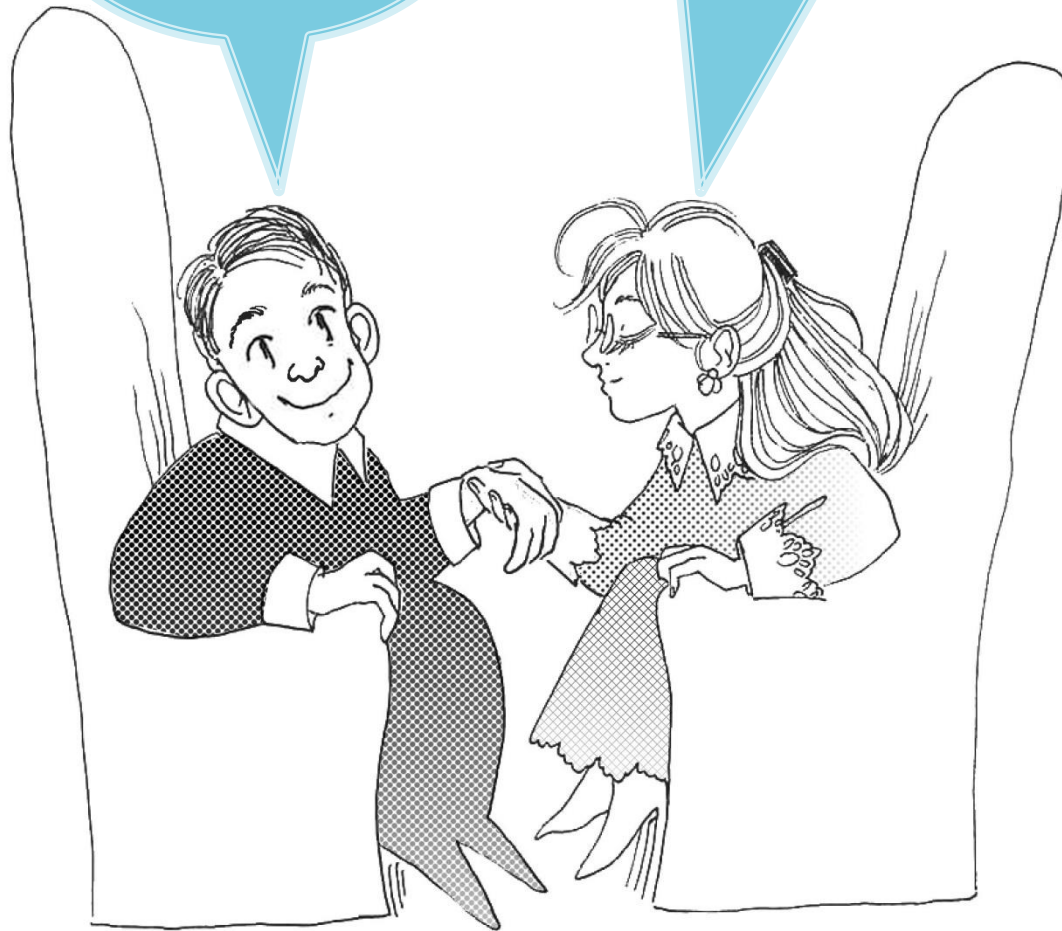
- ▶ Nuestros datos sugieren que la A β 25–35 induce la disfunción de la BHE in vitro, lo que probablemente esté mediado por el EO y en última instancia conduce al aumento de la permeabilidad de la BHE BBB y la muerte celular. Estos cambios podrían estar mediados por la activación de RAGE, posiblemente por una producción excesiva de ROS y / o la unión directa con la A β 25–35. Estas interacciones pueden conducir a la formación de estructuras similares a placas en las regiones de alta expresión de RAGE. La (s) vía (s) molecular (es) exacta (s) que se activan como resultado de esta interacción única requieren más investigación.

Agradecimientos

- ▶ National Center for Toxicology Research (E-7631.01)
- ▶ Division of Neurotoxicology
 - Sumit Sarkar
 - Hector Rosas
 - Susan Lantz
 - Syed Imam
 - Syed Ali
- ▶ Colaboradores
 - Aida Guzman (UNAM)
 - Alejandro Ramirez Lee (UASLP)

Alzheimer,
mi amor,
Alzheimer

¿Cómo se llama ese
c... Alemán que me
esconde todo?



How Did
Your memory
Improvement
Class go
last night?

I Completely
forgot about
it!!

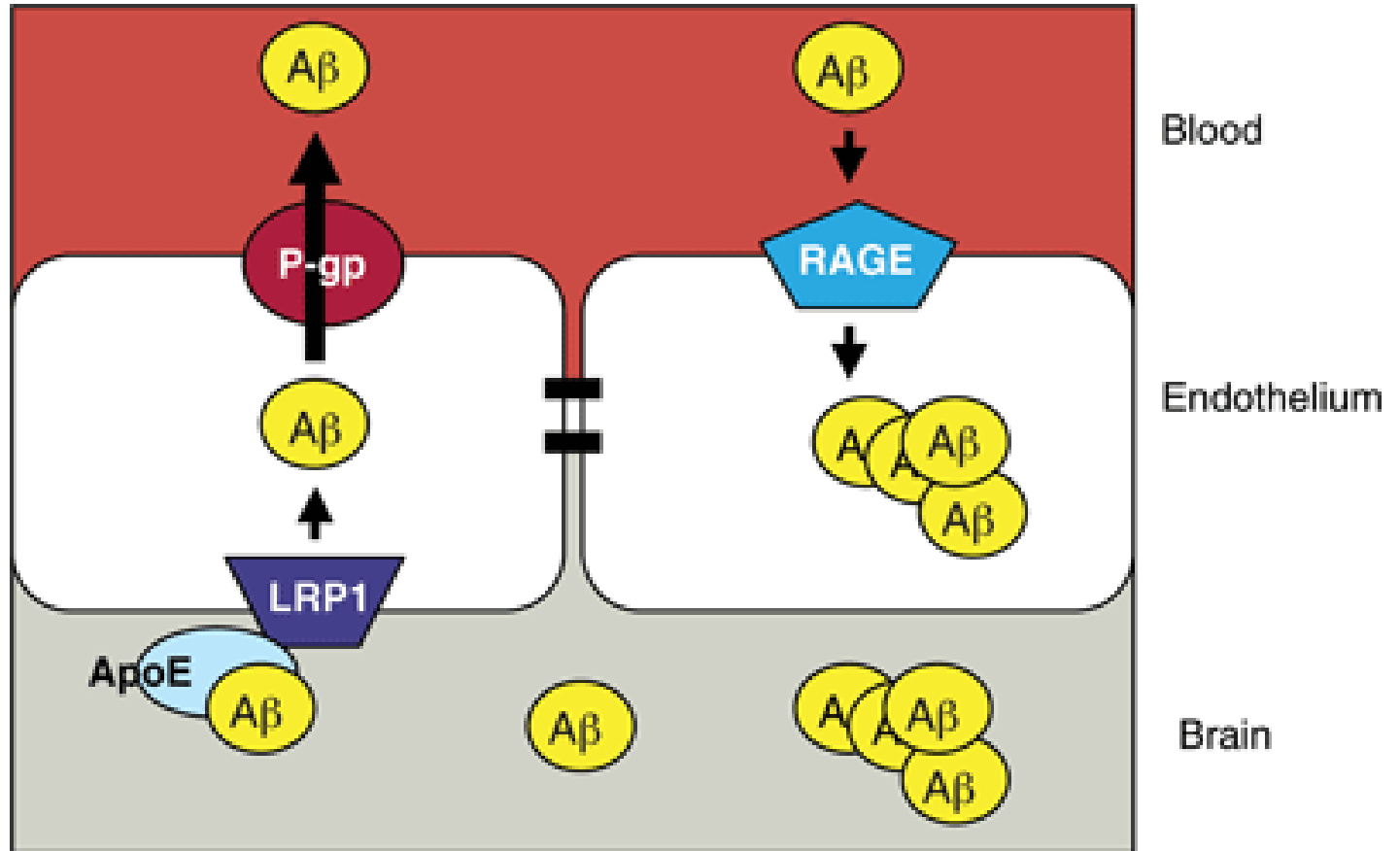


search ID: jhand47

CONRAD
FRANKLIN'S
15

© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

A β -RAGE



Aislamiento de BMVEC



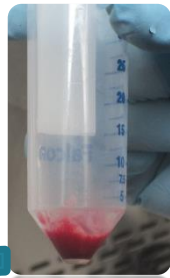
Remoción de meninges y separación de materia gris



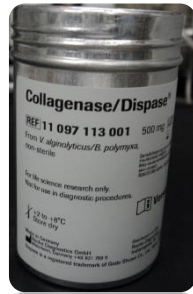
Homogenización mecánica



Digestión con Dispasa



Digestión de los capilares con Colagenasa/Dispasa



Separación de los capilares



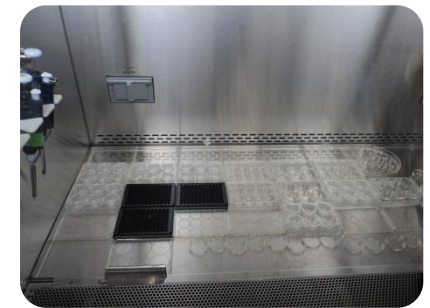
Eliminación de Neuronas

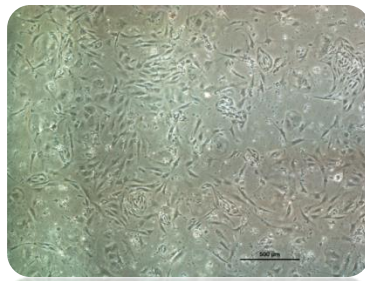


Separación de las células endoteliales

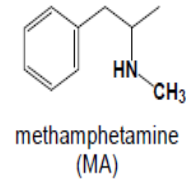
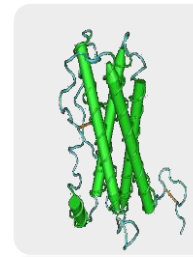


Obtención y cultivo de las células endoteliales



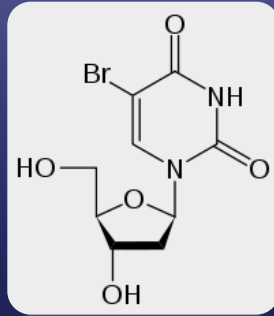


Aislamiento
bBMVEC

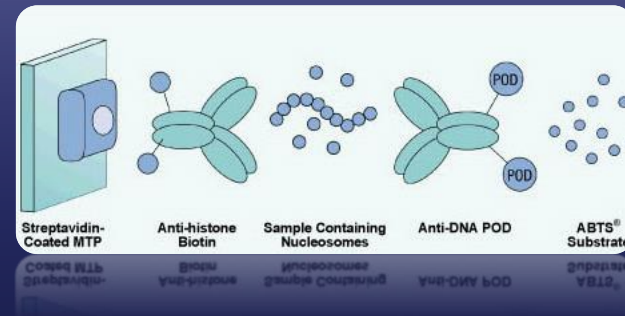


0.1-100 nM

100 μM- 2.5 mM



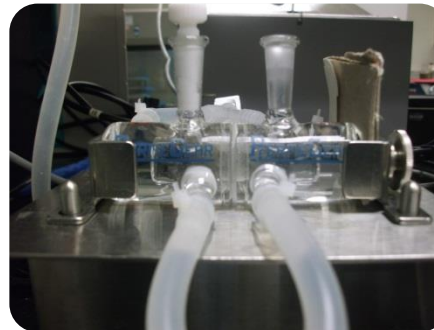
Proliferación celular
BrdU



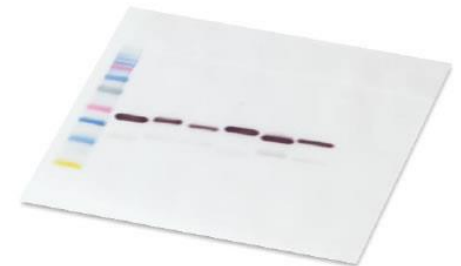
Apoptosis
Fragmentación DNA



Resistencia eléctrica
Transdotelial
(TEER)



Permeabilidad



Expresión proteica
Claudina, Ocludina,
PRLR, MMP-9